

## Корреспонденция

Редактура: Кириакос Ксенитидис (Kiriakos Xenitidis) и Колин Кэмпбелл (Colin Campbell)

### Содержание

- Нейрометаболический подход к резистентной депрессии
- Ответ авторов

### Нейрометаболический подход к резистентной депрессии

Для меня стал неожиданностью тот факт, что в номере Британского психиатрического журнала за январь 2019 года, целиком посвященном резистентным расстройствам настроения, не нашлось места упоминанию анализов либо методов коррекции нейрометаболизма. Malhi et al. в своей статье справедливо подчеркивают, что мы плохо понимаем патофизиологию заболевания и что нам следует научиться идентифицировать подтипы депрессивных расстройств.<sup>1</sup> Вместе с тем даже в статье Strawbridge et al., посвященной вспомогательной терапии, рассматриваются лишь фармакологические и психологические формы лечения.<sup>2</sup>

В 1990-е годы мы с коллегами выявили подгруппу пациентов с большим депрессивным расстройством, у которых отмечались признаки нарушения метаболизма одноуглеродных фрагментов, такие как сниженный уровень фолатов в сыворотке крови, в эритроцитах и спинномозговой жидкости (ликворе), повышенный уровень гомоцистеина в плазме, и сниженная ликворная концентрация S-аденозилметионина, служащего донором метильных групп во многих реакциях метилирования, протекающих в нервной системе. Данные отклонения были ассоциированы с нарушениями метаболизма моноаминов, такими как снижение уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты, гомованилиновой кислоты и тетрагидробиоптерина в спинномозговой жидкости – механизмы таких нарушений хорошо изучены.<sup>3</sup> Мы также сообщали о том, что в ходе плацебо-контролируемого исследования вспомогательной витаминной терапии метилфолатом в дозе 15 мг/сутки на протяжении 3-6 месяцев пациенты быстрее выходили из состояния тяжелой депрессии.<sup>4</sup>

В последующем плацебо-контролируемом исследовании, в ходе которого 75 пациентов с СИОЗС-резистентной депрессией получали 15 мг метилфолата на протяжении 60 дней, Papakostas et al. подтвердили значительный положительный эффект данного средства вспомогательной терапии.<sup>5</sup> Papakostas et al. не описали фолатный статус своих пациентов, но

результаты пилотного исследования, в ходе которого метилфолат применялся в качестве монотерапии депрессии, указывают на то, что улучшение состояния пациентов может быть связано с коррекцией фолатного статуса, оценивавшегося по содержанию фолатов в эритроцитах.<sup>6</sup> Sarris et al, опубликовавшие недавно обзор и осуществившие ряд мета-анализов применения биологически активных добавок в качестве добавочной терапии при депрессии, считают, что накопленные данные говорят в пользу применения метилфолата, S-аденозилметионина, омега-3 и витамина D.<sup>7</sup>

Группой Pan et al. было недавно осуществлено нейрометаболическое исследование методом "случай-контроль" с участием 33 пациентов подросткового и раннего взрослого возраста с резистентной депрессией,<sup>8</sup> не продемонстрировавших ответа на терапию адекватной длительности тремя различными антидепрессантами в максимальной дозировке. У двенадцати пациентов было обнаружено снижение уровней фолата в ЦНС при сохранении нормальных уровней в образцах сыворотки, при этом не производилось оценки эритроцитарного фолата. У одного пациента был снижен ликворный уровень тетрагидробиоптерина, у пяти пациентов были обнаружены отклонения ацетилкарнитинового профиля. У пациентов со сниженным уровнем фолата в спинномозговой жидкости, получавших фолиевую кислоту (в дополнение к антидепрессантам) на протяжении 6 недель в ходе открытого исследования, было выявлено улучшение состояния, в отдельных случаях разительное.

Я согласен с мнением Malhi et al. о необходимости нового подхода к лечению резистентных депрессий.<sup>1</sup> Психиатрическим кафедрам следует вкладывать больше средств в нейрометаболическую оценку пациентов с большим депрессивным расстройством, учитывая в том числе и разницу между обычными и резистентными пациентами, и, возможно, уделять меньше внимания постоянному поиску новых мощных препаратов с неисследованными механизмами действия и нежелательными побочными эффектами.

Метаболизм одноуглеродных фрагментов представляет собой потенциально богатое поле для подобных исследований, не в последнюю очередь благодаря тому, что фолатный цикл непосредственно связан с синтезом пуринов, а также является источником метильных групп, которые в итоге участвуют, благодаря S-аденозилметионину, в метилировании различных субстратов, в том числе ДНК и РНК, оказывая тем самым влияние на генетические и эпигенетические механизмы, описываемые Fabbri et al.<sup>9</sup>

Между тем не следует называть депрессию резистентной, не назначив сначала пациенту хотя бы один курс вспомогательной терапии – например, 15 мг метилфолата на протяжении 3-6 месяцев – вкпе с оценкой уровней фолата и витамина В12 до и после терапии. Фолиевая кислота – ненатуральная синтетическая форма фолата, и существующие данные указывают на предпочтительность использования метилфолата, который представляет собой активную и транспортную форму витамина, постепенно проникающую сквозь высокоэффективный гематоэнцефалический барьер.<sup>10</sup>

- 1 Malhi GS, Das P, Mannie Z, Irwin L. Treatment-resistant depression: problem- atic illness or a problem in our approach? *Br J Psychiatry* 2019; 214: 1–3.
- 2 Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214: 42–51.
- 3 Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2000; 69: 228–32.
- 4 Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Reynolds EH. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfo- late. *Lancet* 1990; 336: 392–5.
- 5 Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etamad B, Rickels K, Clain A, et al. L- methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1267–74.
- 6 Reynolds EH, Crellin R, Bottiglieri T, Laundry M, Toone BK, Carney MWP. Methylfolate as monotherapy in depression. A pilot randomised controlled trial. *J Neurol Psychol* 2015; 3: 5–9.
- 7 Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-ana- lyses. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–87.
- 8 Pan LA, Martin P, Zimmer T, Segreti AM, Kassiff S, McKain BW, et al. Neurometabolic disorders: potentially treatable abnormalities in patients with treatment-refractory depression and suicidal behaviour. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 42–50.
- 9 Fabbri C, Kasper S, Kautzky A, Bartova L, Dold M, Zohar J, et al. Genome-wide association study of treatment-resistance in depression and meta-analysis of three independent samples. *Br J Psychiatry* 2019; 214: 36–41.
- 10 Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. In *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 120* (eds J Biller and JM Ferro): 927–43. Amsterdam: Elsevier,

Эдвард Рейнольдс, бывший консультирующий невролог в госпитале Модсли и Больнице Королевского колледжа, Лондон, Великобритания.  
Email: reynolds@buckles.u-net.com

doi:10.1192/bjp.2019.170

## Ответ авторов

Доктор Рейнольдс использует убедительную аргументацию, предлагая избегать ярлыка "резистентной депрессии" в отношении пациентов, еще не получавших терапию метилфолатом. Он напоминает нам, что ранее им была выявлена категория пациентов с депрессией, биохимические показатели которых указывают на сбой метаболизма одноуглеродных фрагментов, и что, следовательно, выбор терапии можно осуществлять с учетом метаболических показателей.

Термином "метаболизм одноуглеродных фрагментов" описывают сложную совокупность биохимических реакций, включающую в себя в том числе и фолатный цикл и обеспечивающую доступность одноуглеродных фрагментов, необходимых для таких клеточных процессов, как синтез белков, поддержание целостности генома и эпигенетическое метилирование.<sup>1</sup> Животные не в состоянии синтезировать фолат (витамин В9) и вынуждены получать его с пищей, вследствие чего при недостатке фолата в пище либо нарушении его всасывания (например, при целиакии) возникает риск фолатной недостаточности. Для участия в фолатном цикле фолат восстанавливается до своей биологически активной разновидности – тетрагидрофолата.<sup>2</sup>

Для восстановления фолата необходим фермент метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Была выявлена ассоциация функциональных полиморфизмов гена MTHFR с большим депрессивным расстройством<sup>3-5</sup> и резистентностью к СИОЗС.<sup>6(10)</sup> Аналогичным образом, были получены противоречивые<sup>7</sup> результаты, указывающие на возможную роль фолатной и тетрагидрофолатной недостаточности в развитии ряда физических, неврологических и психиатрических заболеваний, включая депрессию,<sup>1,8</sup> а также ассоциацию недостаточности с низкими уровнями метаболитов серотонина, дофамина и норадреналина в спинномозговой жидкости.<sup>9</sup>

Были опубликованы результаты нескольких клинических исследований, в ходе которых различные формы фолата использовались в качестве монотерапии либо вспомогательной терапии. Два недавних мета-анализа,<sup>10,11</sup> посвященных применению целого ряда препаратов фолата, не выявили достаточных оснований для назначения этих препаратов в качестве монотерапии либо вспомогательной терапии большого депрессивного расстройства. Более оптимистичных результатов удалось достичь, убрав из списка все препараты, кроме L-метилфолата.<sup>10</sup> Этот препарат интересен тем, что вовлекается в фолатный цикл непосредственно, без помощи фермента MTHFR. В указанный анализ было включено лишь исследование, проведенное Papakostas et al.<sup>12</sup> и выявившее статистически значимое усиление антидепрессантного действия СИОЗС при добавлении 15 мг L-метилфолата в сутки, и исследование Reynolds et al,<sup>13</sup> не обладавшее достаточной статистической мощностью, в ходе которого монотерапия L-метилфолатом сравнивалась с терапией амитриптилином.

На настоящий момент не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором препараты фолата либо иные нейромодуляторные препараты назначались бы пациентам, удовлетворяющим общепринятым критериям резистентной депрессии (отсутствие ответа на 3 и более терапевтических средств в ходе одного эпизода депрессии), и поэтому в мета-анализе вспомогательных видов терапии, осуществленном Strawbridge et al, нет соответствующих упоминаний.<sup>14</sup>

Тем не менее, в настоящее время авторы осуществляют новый мета-анализ с использованием тех же методов, предметом исследования в котором выступают пациенты с большим депрессивным расстройством, не продемонстрировавшие терапевтического ответа при использовании 2 и более антидепрессантов в течение одного эпизода (протокол мета-анализа зарегистрирован в базе данных Prospero), и, судя по всему, метилфолат по меньшей мере будет включен в анализ.

Таким образом, несмотря на то, что результаты некоторых исследований и логически убедительные аргументы указывают на вероятную пользу от назначения фолата в подгруппе пациентов с большим депрессивным расстройством и/или резистентной депрессией, потребуется дополнительная работа в этом направлении, прежде чем такие препараты будут включены в стандартный набор терапии.

- 1 Clare CE, Brassington AH, Kwong WY, Sinclair KD. One-carbon metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development. *Annu Rev Anim Biosci* 2019; 7: 263–87.
- 2 Ducker G, Rabinowitz J. One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism* 2017; 25: 27–42.
- 3 Lewis S, Lawlor D, Davey Smith G, Araya R, Timpson N, Day IN, et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 352–60. Jiang W, Xu J, Lu X, Sun Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychol Health Med* 2015; 21: 675–85.
- 4 Wu YL, Ding XX, Sun YH, Yang HY, Chen J, Zhao X, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: an updated meta-analysis of 26 studies. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 46: 78–85.
- 5 Cho K, Amin ZM, An J, Rambaran KA, Johnson TB, Alzghari SK. Methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism and major depressive disorder. *Cureus* 2017; 9: e1734.
- 6 Frankenburg FR. The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2007; 15: 146–60.
- 7 Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324: 1512–5.
- 8 Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone B, Carney MWP, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228–32.
- 9 Scheft C, Kilarski LL, Bschor T, Kohler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1090–109.
- 10 Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–87.
- 11 Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etamad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1267–74.
- 12 Reynold EH, Crellin R, Bottiglieri T, Laundry M, Toone BK, Carney MWP. Methylfolate as monotherapy in depression. A pilot randomised controlled trial. *J Neurol Psychol* 2015; 3: 5–9.
- 13 Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019; 214: 42–51.
- 14 Scott F, Strawbridge R, Marwood L, Gnanapragasam S, Bandelow B, Cleare A, Young AH. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of psychological and pharmacological combination and augmentation treatments for treatment-resistant depression. 2018, Prospero register CRD42018117366. Available at: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=117366](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=117366)

Mourad Wahba, Speciality Doctor and Research Fellow, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Wolfson Research Centre, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle-upon-Tyne, NE4 5PL, UK; Soraia Sousa, Speciality Trainee, Regional Affective Disorder Service, Wolfson Research Centre, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle-upon-Tyne, NE4 5PL, UK; Stuart Watson, Senior Lecturer and Honorary Consultant Psychiatrist, Academic Psychiatry and Regional Affective Disorder Service, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Wolfson Research Centre, Newcastle-upon-Tyne, NE4 5PL, UK; Rebecca Strawbridge, Postdoctoral Researcher, Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, UK; Allan H. Young, Director, Centre for Affective Disorders, Department of Psychological Medicine, NIHR Senior Investigator, Academic Director, Psychological Medicine and Older Adults Clinical Academic Group, President of the British Association for Psychopharmacology, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, UK; Anne Lingford-Hughes, Professor of Addiction Biology, Imperial College, Centre for Psychiatry, Imperial College London, UK.  
Email: Mourad.wahba@ntw.nhs.uk

doi:10.1192/bjp.2019.171

